

[Claim(s)]

[Claim 1] It is a method to which the availability of Pharmaceutical Compounds Sub-Division administered orally in the living body is made to increase, It changes from carrying out simultaneous administration of this compound with propylgallate to mammalian which needs a therapy by this Pharmaceutical Compounds Sub-Division, How to use propylgallate of quantity sufficient in that case since the availability of this compound under propylgallate existence in the living body becomes larger than the availability of this compound under propylgallate nonexistence in the living body.

[Claim 2] It is propylgallate to one unit of Pharmaceutical Compounds Sub-Division 0.01-100 A method of Claim 1 which carries out simultaneous administration in the range of a unit.

[Claim 3] In propylgallate, one unit of Pharmaceutical Compounds Sub-Division is received. A method of Claim 2 which carries out simultaneous administration in 0.1-10 units.

[Claim 4] A method of Claim 3 which carries out simultaneous administration of the propylgallate in 0.5-2 units to one unit of Pharmaceutical Compounds Sub-Division.

[Claim 5] A method of Claim 1 that Pharmaceutical Compounds Sub-Division is hydrophobicity.

[Claim 6] At least 0.1 of  $K_i$  in CYP3A activity inhibition [ as opposed to this compound in propylgallate concentration in an intestinal tract of mammalian ], or apparent  $K_i$  A method of Claim 1 using propylgallate of quantity sufficient since it becomes twice.

[Claim 7] A method of Claim 1 that the availability of this compound under propylgallate existence in the living body becomes larger than the availability of this compound under propylgallate nonexistence in the living body by a grade from which a difference of oral living body availability with the bottom of propylgallate nonexistence and existence will be at least 10%.

[Claim 8] A method of Claim 7 that the availability of this compound under propylgallate existence in the living body becomes larger than the availability of this compound under propylgallate nonexistence in the living body by a grade from which a difference of oral living body availability with the bottom of propylgallate nonexistence and existence will be at least 50%.

[Claim 9] A method of Claim 8 that the availability of this compound under propylgallate existence in the living body becomes larger than the availability of this compound under propylgallate nonexistence in the living body by a grade from which a difference of oral living body availability with the bottom of propylgallate nonexistence and existence will be at least 75%.

[Claim 10] A method of Claim 1 of resulting in at least 20% of inhibition by the propylgallate when propylgallate and this compound exist by a ratio of propylgallate:compound = 1:1.

[Claim 11] Pharmaceutical Compounds Sub-Division An acetanilide, aminoacridine, aminoquinoline, An anilide, anthra SHIKURIN, an antibiotic, an anti-estrogen, benzazepine, A benzhydryl compound, benzodiazepine, benzofuran, cannabinoid, Cephalosporin, colchicine, cyclic peptide, JIBENZU azepine, Digitalis, glycoside, dihydropyridine, EPIHODO phyllo toxin, ERUGERIN, ergot alkaloid, imidazole, an isoquinoline, macrolide, Naphthalene, nitrogen mustard, opioid, oxazine, Oxazol, phenothiazin, phenylalkylamine, phenylpiperidine, A piperazine, piperidine, polycyclic aromatic hydrocarbon, pyridine, pyridone, Pyrimidine, pyrrolidine,

All the ingredients which exist in existing pharmaceutical preparation.

[Claim 24]A method of Claim 22 characterized by comprising the following.  
Change pharmaceutical preparation is propylgallate.

All the ingredients or a partial ingredient which exists in existing pharmaceutical preparation.

[Claim 25]Change medicinal preparation prepared by a method of Claim 22.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-514234

(P2001-514234A)

(43) 公表日 平成13年9月11日 (2001.9.11)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 47/14		A 6 1 K 47/14	4 C 0 7 6
31/343		31/343	4 C 0 8 6
31/44		31/44	
31/506		31/506	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2000-508391(P2000-508391)  
 (86) (22) 出願日 平成10年9月3日 (1998.9.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年3月6日 (2000.3.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 98/18444  
 (87) 国際公開番号 WO 99/11290  
 (87) 国際公開日 平成11年3月11日 (1999.3.11)  
 (31) 優先権主張番号 08/926, 309  
 (32) 優先日 平成9年9月5日 (1997.9.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP

(71) 出願人 アブマックス, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94710,  
 パークレイ, ハインツ アベニュー 890  
 (72) 発明者 ウォッチャー, ピンセント ジェイ.  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94122,  
 サンフランシスコ, ファースト アベニュー  
 1683  
 (72) 発明者 ベネット, レスリー ゼット.  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94920,  
 ベルベデア, ビーチ ロード 53  
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与される医薬化合物の生体内利用性を増加させるためのプロピルガラートの使用

(57) 【要約】

経口投与される医薬化合物の生体内利用性を増加させるために、治療を必要とする哺乳動物に、医薬化合物とプロピルガラートとを同時投与する。医薬化合物の活性成分の生体内利用性を増加させるためにプロピルガラートを添加して、医薬製剤を改良する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 経口投与される医薬化合物の生体内利用性を増加させる方法であって、

当医薬化合物による治療を必要とする哺乳動物に、当化合物を、プロピルガラートと共に同時投与することから成り、その際に、プロピルガラート存在下での当化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での当化合物の生体内利用性よりも大きくなるために十分な量のプロピルガラートを用いる方法。

【請求項2】 プロピルガラートを、医薬化合物1単位に対して0.01~100単位の範囲で同時投与する、請求項1の方法。

【請求項3】 プロピルガラートを、医薬化合物1単位に対して0.1~10単位の範囲で同時投与する、請求項2の方法。

【請求項4】 プロピルガラートを、医薬化合物1単位に対して0.5~2単位の範囲で同時投与する、請求項3の方法。

【請求項5】 医薬化合物が疎水性である、請求項1の方法。

【請求項6】 哺乳動物の腸管内のプロピルガラート濃度が、当化合物に対するCYP3A 活性阻害における $K_i$ 又は見かけの $K_i$ の少なくとも0.1 倍となるために十分な量のプロピルガラートを用いる、請求項1の方法。

【請求項7】 プロピルガラート非存在下と存在下との経口生体利用性の差が、少なくとも10%となる程度で、プロピルガラート存在下での当化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での当化合物の生体内利用性よりも大きくなる、請求項1の方法。

【請求項8】 プロピルガラート非存在下と存在下との経口生体利用性の差が、少なくとも50%となる程度で、プロピルガラート存在下での当化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での当化合物の生体内利用性よりも大きくなる、請求項7の方法。

【請求項9】 プロピルガラート非存在下と存在下との経口生体利用性の差が、少なくとも75%となる程度で、プロピルガラート存在下での当化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での当化合物の生体内利用性よりも大きくなる、請求項8の方法。

【請求項10】 プロピルガラートと当化合物とが、プロピルガラート：化合物＝1：1の比率で存在する場合に、そのプロピルガラートによって少なくとも20%の阻害に至る、請求項1の方法。

【請求項11】 医薬化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラシクリン、抗生剤、抗エストロゲン、ベンズアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンズアゼピン、ジギタリス、グリコシド、ジヒドロピリジン、エピホドフィロトキシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インドジャボクアルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニルウレア、タキソール、トリアゾール、トロパン、又はビンカアルカロイドを含んで成る、請求項1の方法。

【請求項12】 プロピルガラートが、医薬化合物の対イオンとして存在する、請求項1の方法。

【請求項13】 プロピルガラートが、医薬化合物と共有結合している、請求項1の方法。

【請求項14】 経口医薬製剤の調製方法であって、  
医薬化合物、医薬用担体、及びプロピルガラートを混合することを含んで成り、  
その際に、その医薬製剤を哺乳動物に経口投与した場合、プロピルガラート存在下での当医薬化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での当医薬化合物の生体内利用性よりも大きくなるために十分な量のプロピルガラートを用いる方法。

【請求項15】 哺乳動物の腸管内のプロピルガラート濃度が、当化合物に対するCYP3A 活性阻害における $K_i$ 又は見かけの $K_i$ の少なくとも0.1 倍となるために十分な量のプロピルガラートを用いる、請求項14の方法。

【請求項16】 医薬製剤の総重量に対して、プロピルガラートが少なくとも1重量%となるために十分な量のプロピルガラートを用いる、請求項14の方法。

【請求項17】 プロピルガラートが、医薬化合物の対イオンとして存在する、請求項14の方法。

【請求項18】 プロピルガラートが、医薬化合物と共有結合している、請求項14の方法。

【請求項19】 医薬化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラシクリン、抗生剤、抗エストロゲン、ベンズアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンズアゼピン、ジギタリス、グリコシド、ジヒドロピリジン、エピホドフィロトキシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インドジャボクアルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニルウレア、タキソール、トリアゾール、トロパン、又はビンカアルカロイドを含んで成る、請求項14の方法。

【請求項20】 請求項14の方法で調製された医薬製剤。

【請求項21】 医薬製剤の総重量に対して、プロピルガラートが少なくとも1重量%となるために十分な量のプロピルガラートが存在する、請求項20の製剤。

【請求項22】 現存する経口医薬製剤中の活性化合物の生体内利用性を増加させる方法であって、

当活性化合物をプロピルガラートと混合することによって現存製剤を改変して、改変製剤を調製することを含んで成り、その際に、改変製剤を投与した場合の当活性化合物の生体内利用性が、現存製剤を投与した場合の当活性化合物の生体内

利用性よりも大きくなるために十分な量のプロピルガラー特を用いる方法。

【請求項23】 改変製剤が、プロピルガラー特と、現存製剤中に存在する全成分とを含む、請求項22の方法。

【請求項24】 改変製剤が、プロピルガラー特と、現存製剤中に存在する全成分又は部分成分とを含む、請求項22の方法。

【請求項25】 請求項22の方法で調製された改変医薬製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 『技術分野』

本発明は、薬理学の分野、特に、生体利用性を増加させ、且つ個体間及び個体内でのその変動を低下させるための経口医薬製剤に関する。

## 【0002】

## 『背景』

薬物動態学は、薬物の体内への摂取から、体内からの排出までの過程の研究である。経口製剤では、種々の粘膜表面を介した吸収、血流を介した種々の組織への分布、肝臓及び他の臓器での生体内変換、標的部位での作用、並びに、尿又は胆汁中への薬物又は代謝物の排出が、連続して発生する。

## 【0003】

経口投与された薬物（医薬製剤）の生体利用性は、薬物動態の不可欠な決定要因であり、以下の式で概算できる：

$$F_{\text{oral}} = F_{\text{ABS}} \times F_{\text{G}} \times F_{\text{H}}$$

ここで $F_{\text{oral}}$  は、経口生体利用度と言い、活性を有する未変化の状態で循環血中に至る経口薬物量の割合を指す。 $F_{\text{oral}}$  は、下記の4つの理由から、経口薬物中の活性成分の100%未満となる。(1) 薬物は、腸管内から腸管細胞中に吸収されず、糞便中に排出される；(2) 薬物は、腸管細胞中に吸収された後、腸管内に逆輸送される；(3) 薬物は、腸管細胞によって（非活性代謝物に）生体内変換される；あるいは、(4) 薬物は、肝細胞による生体内変換及び／又は胆汁への輸送を介して排出される。従って、経口生体利用度は、吸収された薬物量の割合( $F_{\text{ABS}}$ )、吸収された薬物の内、胃腸管の血流にうまく到達した割合( $F_{\text{G}}$ )、そして、胃腸管血流中の薬物の内、肝臓を通過して循環血流に到達した割合( $F_{\text{H}}$ )の積となる。腸管壁での吸収、逆輸送及び代謝、更に肝臓での代謝の程度は全て、個体間及び個体内の広範な変動に寄与する。

## 【0004】

本発明者の1人による以前の実験調査において、生体利用性に関わる要因が新たに解明され、米国特許5,567,592(1996年10月22日発行)に記載の発明が成され



た。その特許には、経口薬剤の生体利用性を増加させる一般的方法と、生体利用性を増加させる化合物の同定方法が記載されている。その発明によって、以前には生体利用性の増加に有効でないと考えられた多数の化合物群を検査できる様になったが、ある程度有効であるそれらの促進剤の内、優秀な化合物群を実際に同定する方法は、依然として研究中である。総体的に促進効果を有すると認められた多数の物質群において、同群中の化合物間においても、促進効果の点で非常に大きな変動が見られ、更に、総体的に有効である化合物群中の1員であることから、当初、生体内薬物利用性の促進効果があると思われた数化合物が、実際には、生体内薬物利用性を妨害する薬剤であることが分かっている。この妨害の発生機構はまだ解明されていない。いくつかの事例では、単一化合物又は少数化合物の群が、促進活性の低い又は生体利用性を低下させる化合物と構造的に類似しているにも関わらず、促進剤として特に有効であることが判明している。

#### 【0005】

従って、生体利用性を促進するために特に有効な単独化合物又は化合物群を同定及び確認することが大事である。例えば、米国特許5,665,386(1997年 9月 9日 発行)には、生体利用性を促進する必須油成分の使用が開示されている。

#### 【0006】

##### 『発明の要旨』

本発明の対象は、生体内薬物利用性を増加させる優れた活性を有する製剤、特に、シトクロームP450による薬物代謝を阻害することによって、腸管壁において正味の薬物吸収を増加させ、そして／又、薬物の生体内変換を減少させることを介した前記活性を有する製剤を同定することである。

#### 【0007】

本発明の別の対象は、薬物代謝の主要部位と従来考えられていたその他の部位、例えば肝臓に比較して、腸内のシトクロームP450 3A 群(CYP3A) の酵素を強く阻害する製剤を提供することである。

#### 【0008】

本発明の1つの特定の対象は、本活性を有する医薬化合物の全身濃度の個体間変動及び個体内変動を低下させることである。

## 【0009】

本発明は、プロピルガラート(propyl gallate)を、生体利用性を増加させる経口医薬化合物(薬物)と共に同時投与することによって実行される。本発明の製剤及び方法は、人間及び他の哺乳動物において、薬物効力を増加させるために用いられる。獣医学上の使用も本質的に考慮されるが、人間の治療における使用が主である。投与様式には、限定ではないが、人間における経口用製剤の使用、及び、家畜における類似の製剤の使用が含まれる。

## 【0010】

## 『特定の実施態様の説明』

プロピルガラートは生体内薬物利用性を増加する

本発明は、本発明者の1人の研究から生じた初期の出願に記載された、生体内薬物利用性に影響する因子に関する研究の継続に基づいている。「生体内薬物利用性」とは、全身で利用可能な薬物の経時的総量として定義される。本発明は、腸において、薬物の生体内変換を阻害することによって、生体内薬物利用性を増加することに関する。この生体内薬物利用性の増加を担う化合物が、プロピルガラートである。プロピルガラートが、適当な酵素を阻害することも認められた。

## 【0011】

一般的には、本発明は、経口投与された医薬化合物(特に疎水性のもの)の生体利用性を増加させる方法を提供するものであり、本方法は、この医薬化合物とプロピルガラートとを、治療を必要とする哺乳動物に同時に投与することに依り、そのプロピルガラートを、プロピルガラート非存在下の場合に比べてより高い本化合物の全身濃度の経時的総和を得るために十分な量で投与する。この全身濃度の経時的総和の変化は、「薬物濃度曲線下面積(AUC)」測定によって決定される。この測定は、認容された薬理学的方法であり、以下に詳細に記載する。

## 【0012】

プロピルガラート

プロピルガラート(3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のn-プロピルエステル)の構造を以下に示す。

## 【0013】

プロピルガラートは、1948年以来、食品、薬物、化粧品及び農薬中で酸化防止剤又は保存剤として用いられてきた。この化合物は、FDA による一般安全品 (Generally Recognized As Safe (GRAS)) であり、米国食品添加物 (Everything Added to Food in the United States (EAFUS)) のデータベース、米国薬物集 (the United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF)) 及び食品用化学品集 (Food Chemicals Codex) に載っている。食糧農業機関と世界保健機構との共同の食品添加物に関する専門委員会によって確立された本化合物の許容1日摂取量は、0-1.4mg/kg/dayである。この値は、90日間のラットの飼育実験において決定された「影響が認められない」レベルの100分の1である ("Gallates: Propyl, Octyl, Dodecyl", WHO Food Additives Series, 32:3-23 (1993))。

#### 【0014】

プロピルガラートを、薬物1単位あたり0.01~100単位のプロピルガラートの比率で、同時投与することが好ましい。例えば、薬物100mgあたり1mgのプロピルガラートを含有する製剤が、前記比率の下端となり、薬物5mgあたり500mgのプロピルガラートを含有する製剤が、前記比率の上端となる。本発明では、薬物に対するプロピルガラートの比率として、薬物1単位あたり0.1~10単位が、より好ましい。最も好ましい比率は、薬物1単位あたり0.5~2単位である。前記通り酸化防止剤として従来用いられてきた様な非常に低濃度では、プロピルガラートの活性は低く、従って、本明細書に総合的に記載された目的のためには有用でありそうでない。従って、阻害活性を呈示するプロピルガラート濃度のみを、本発明に含める。1:1のプロピルガラート：薬物比において、少なくとも20%の阻害を示すプロピルガラート含有製剤が好ましく、同比率で、少なくとも50%の阻害を示す前記製剤がより好ましい。

#### 【0015】

##### 生体利用性の測定

プロピルガラート投与に依る生体内薬物利用性の増加を、薬物とプロピルガラートとの同時投与後又は薬物単独投与後に、全身薬物濃度の経時的総和を測定して決定する。生体内薬物利用性の増加とは、薬物濃度曲線下面積 (AUC) の増加と定義される。AUC は、質量-時間/容量を単位とする全身薬物濃度の経時的総和

を指す。薬物投与後の時間0（投与時）から時間無限大（体内薬物の消失時）までに亘るAUCが、患者と薬物との接触に関する値である。プロピルガラートの効力を測定する場合、投与する活性薬物の用量及び剤形を、薬物とプロピルガラートとの同時投与及び薬物単独投与の両方において同一にする。例えば、10mgの薬物単独投与では、全身分布薬物の経時的総量(AUCとして測定する)は、 $500\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ となるだろう。同時投与（すなわちプロピルガラート共存）では、全身の薬物のAUCは、 $700\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ まで増加するだろう。プロピルガラート共存下で、生体内薬物利用性の有意な増加が期待される場合、安全のために、その薬物用量を減らすことが可能となる。

#### 【0016】

通常、薬物測定法によって、全身薬物濃度を測定する。「全身薬物濃度」とは、哺乳動物の体液、例えば血清、血漿又は血液中の薬物濃度を指し、更に、全身の体液に浸っている組織、例えば皮膚における薬物濃度をも意味する。全身薬物濃度は、消化液とは関係しない。全身薬物濃度の総量の増加は、プロピルガラートと薬物との同時投与による生体内薬物利用性の増加を規定する1つの指標である。尿中には、未代謝の薬物が部分的に分泌されるので、尿中の未変化薬物の量の増加は、全身濃度の増加を反映するだろう。

#### 【0017】

##### プロピルガラート共存下での薬物の特性

「薬物」とは、生物体に投与され、その生物体の生理状態を修飾又は改修する化学薬品として定義される。より好ましくは、「薬物」とは、疾患の治療又は予防における使用を目的とした任意の物質として定義される。この薬物には、合成及び天然の毒素及び生物活性物質、並びに、“The Physicians Desk Reference”, 49th edition(1995), pages101-338; “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 9th edition(1996), pages103-1645;及び“The United States Pharmacopeia, The National Formulary”, USP23 NF18(1995)などに載っている認知された医薬が含まれる。前記引用文献中の化合物を本明細書に組み込む。この薬物には、未だに見つかっていない、又は米国で利用できない前記特性を有する化合物も含まれる。この薬物には、前記薬物の活性前駆体、活性化型

、及び代謝された型が含まれる。本発明では、荷電性の、非荷電性の、親水性の、両性イオン性の、又は疎水性の、あるいは前記物理特性が混合された種から成る薬物を使用できる。疎水性薬物とは、その非イオン性型が、水中に比べて脂質又は脂肪中でより良く溶解する薬物として定義される。好ましい疎水性薬物群は、水中に比べてオクタノール中でよりよく溶解する薬物群である。

#### 【0018】

多数の化合物群中の化合物（すなわち薬物）を、プロピルガラートと共に投与できる。この様な化合物群には、限定でないが、アセトアニリド、アニリド、アミノキノリン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、環状ペプチド、ジベンズアゼピン、ジギタリス、グリコシド、麦角アルカロイド、フラボノイド、イミダゾール、キノリン、マクロライド、ナフタレン、オピエート（又はモルフィナン）、オキサジン、オキサゾール、フェニルアルキルアミン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピロリジン、ピロリジノン、スチルベン、スルホニルウレア、スルホン、トリアゾール、トロパン、及びビンカアルカロイドがある。

#### 【0019】

##### シトクロームP450の阻害を介した生体内薬物利用性の増加

##### 「第1相生体内変換」

薬物の生体内変換に関わる腸細胞のシトクロームP450を阻害することが、本発明の対象の1つである。薬物代謝に関わる主要な酵素が、多種の細胞の小胞体内に存在するが、肝細胞に最も高濃度に存在する。従来、腸細胞における生体内変換は、肝臓での変換に比べて重要度が低いと考えられてきた。多数の化合物が、シトクロームP450を阻害する。その中には、限定ではないが、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、ゲストデン、フラボン、例えばケルセチン及びナリングニン、エリスロマイシン、エチニルエストラジオール、並びにプレドニゾロンが含まれる。本発明の主要な目的は、生体内薬物利用性を増加させるために、腸のシトクロームP450による生体変換を阻害する際に、プロピルガラートを使用することである。

#### 【0020】

## 「シトクロームの種類及び組織分布」

シトクロームP450は、ヘムタンパク質群に属する。これは、混合機能性酸化酵素系の末端に位置する酸化酵素である。シトクロームP450遺伝子群は、少なくとも207個の遺伝子から成り、それらは、進化上の類縁性から命名されている。この命名方法では、シトクロームP450の全遺伝子の配列比較から、少なくとも40%の相同性を示すシトクロームP450を、群として規定している(CYPの後にローマ又はアラビア数字を付ける、例えばCYP3)。更にこの群は、アミノ酸の配列比較から、少なくとも55%の相同性を示すものから成る亜群に分けられる(大文字を付加する、例えばCYP3A)。最後に、各々のシトクロームP450遺伝子にアラビア数字を付与する(例えばCYP3A4)。

## 【0021】

3群のシトクロームP450遺伝子(CYP1, CYP2及びCYP3)が、薬物代謝の大部分を担っている。肝臓では、少なくとも15種類のシトクロームP450が、様々な程度に調べられている。生理的条件下に見られる基質濃度では、酵素のキネティックスから、特定の薬剤又は他の酵素基質の代謝において、その初期触媒として、しばしば単一のシトクロームP450が作用することが示唆されている。

## 【0022】

シトクロームP450の3型をコードするCYP3遺伝子群が、おそらく、人間での薬物代謝において最も重要な群である。人間の3A亜群には、少なくとも5種類のシトクロームP450があり、それらが、構造上多様な薬物の大部分の代謝を担っている。未誘導の個体では、3A亜群は、肝臓のP450酵素の20%を占める。腸細胞では、3A亜群は、シトクローム含有酵素の70%超を占めている。最初に同定された人間の3A亜群の酵素は、3A3と3A4であった。これらの2つのシトクロームP450は非常に近縁なので、これまで行われた多くの研究からでも、それらの寄与を区別することができず、従って、これらをしばしば3A3/4と称している。3A3/4の触媒活性のインビトロの指標には、エリスロマイシンのN-脱メチル化、シクロスポリンの酸化、ニフェジピンの酸化、ミダゾラムの水酸化、テストステロンの6 $\beta$ の水酸化、及びコルチゾールの6 $\beta$ の水酸化がある。3A3/4のレベルは、ヒト肝細胞のミクロゾーム分画において、60倍という高い倍率で変動していて、3A3/4

の誘導剤を摂取した人間の肝臓試料中では、3Aのレベルは、存在するシトクロームP450の総量の50%近くに達している。最近の研究から、CYP3A5が、3A3/4 と同程度に重要に機能することが示された。

#### 【0023】

肝臓は、シトクロームP450の多数のイソ体を有して、多種類の基質を生体内変換することができる。腸管内表面の腸細胞も、有意なシトクロームP450活性を示し、しかもこの活性は、薬物代謝に最も重要なイソ体である単一のイソ酵素3A群によって供給されている。

#### 【0024】

「CYP3A 依存性の生体内薬剤変換を低下させることによる薬物効力の増加」

本発明に従って使用することで、プロピルガラートは、腸上皮細胞のCYP3A 活性を阻害することを介して、腸における薬物の生体内変換を低下させる。プロピルガラートの存在下では、薬物分子は、腸の第1相酵素によってほとんど代謝されず、第2相の抱合酵素にほとんど供給されない。従って、腸から血中へ通過し、そして体内の他の組織に至る未変換薬物の濃度が増加するだろう。

#### 【0025】

プロピルガラートの主要な目的は、腸において、CYP3A 依存性の生体内薬剤変換を阻害することであるが、プロピルガラートが血中に取り込まれた場合、同様に、他の組織における生体内変換が低下し得る。他の組織における生体内変換の低下によっても、生体内薬物利用性が増加するだろう。しかし、プロピルガラートを腸に供給する際の利点は、肝臓のCYP3A を目標とする阻害剤に比べて、より低い全身性濃度でプロピルガラートを使用できることである。プロピルガラートを経口投与した場合、全身性体液及び体内組織によって希釈されることが無いので、腸管上皮において、その濃度が最高となるだろう。腸管内濃度が、血中濃度に比べてより高くなることから、肝臓ではなく、腸のCYP3A が選択的に阻害されるだろう。プロピルガラートは腸のCYP3A を選択的に阻害し、それ故、生体内薬物利用性を特に効果的に増加させるだろう。

#### 【0026】

プロピルガラートの同時投与は、経口利用性の変動をも低下させるだろう。薬

物の生体内変換の低下すなわち薬物吸収の増加によって、経口利用性の変動が、ある程度減少するだろう。それは、生体利用性が、理論上の最大値100%に近づくからである。一般的には、経口利用性の増加は、その利用性が低い個体においてより大きくなるだろう。その結果、個体間及び個体内の変動が減少する。プロピルガラートの添加は、薬物又は化合物の全身性濃度の個体間及び個体内変動を低下させるだろう。

#### 【0027】

「CYP3A 活性の低下による生体内薬物利用性の正味の増加」

阻害されるCYP3A の触媒活性には、限定ではないが、デアルキラーゼ、オキシダーゼ及びヒドロラーゼ活性が含まれる。CYP3A の異なる触媒活性の他に、CYP3A の異なる形態も、異なる分子量で存在する（例えば51kD～54kD ; Komori et al., J. Biochem. 104:912-16(1988)）。

#### 【0028】

プロピルガラートは、CYP3A 活性の阻害剤として機能し、従ってCYP3A 依存性の生体内薬物変換を低下させる。その機構として、CYP3A 依存性の生体内薬物変換における競合的、非競合的、不競合的、それらの混合、又は不可逆的な阻害が考えられる。

#### 【0029】

「CYP3A 依存性の生体内薬物変換の低下に基づくプロピルガラート濃度の選択」

プロピルガラートが生体内薬物利用性を増加する能力を、インビトロ及びインビボでの薬物の生体内変換の測定から評価できる。生体内薬物利用性のインビボ測定、例えば経時的な血清又は血液中の薬物濃度の測定、によって、全身で利用可能な総薬物（生体内薬物利用性）の精密測定ができる。CYP3A 依存性薬物代謝のインビトロ測定によって、その代謝が経時的な全身薬物濃度の総和に影響することから、間接的に生体内薬物利用性が推定される。プロピルガラートが有用であるためには、最低限測定され得る増加があることが求められるが、CYP3A の制御剤として機能するプロピルガラートの市販上好ましい濃度は、プロピルガラート非共存下と共存下との経口生体利用性の差が、少なくとも10%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは75%となる様に、生体内薬物利用性を増加させる



濃度である。例えば、プロピルガラートが無い場合、生体内薬物利用性が40%であり、プロピルガラートの添加によって生体利用性が85%まで増加すれば、75%の増加ということに成る。経口投与されるプロピルガラートの十分量とは、プロピルガラートの非共存下に比べて、全身薬物濃度の経時的総和をより大きくする濃度である。ある組成物又は製剤において、医薬化合物と共に含まれるプロピルガラートの実際の量又は濃度は、活性成分である化合物に応じて変わる。ある医薬製剤の成分を決定した後、プロピルガラートの使用量を、前記のAUC 測定に基づいて至適化する必要がある。前記通り、ある製剤中のプロピルガラートの望ましい使用量は、薬物量と直接比較して、プロピルガラート：薬物の比率が、好ましくは0.01-100 :1、より好ましくは0.1-10 :1、最も好ましくは0.5-2 :1となる様に決められる。

#### 【0030】

プロピルガラートによるP450 3A 群酵素の阻害について、種々の生物検査法によって調べることができ、その内いくつかの方法を下記に示す。

#### インビトロのCYP3A 検査及び生体内薬物利用性の増加

##### 「CYP3A 機能の細胞検査及び生体内薬物利用性の増加」

肝細胞又は腸細胞の培養細胞、あるいは新しく肝臓又は腸から調製した細胞を用いて、CYP3A 阻害剤としてのプロピルガラートの活性を決定する。腸上皮細胞の種々の単離方法を使用でき、例えばWatkins et al., J. Clin. Invest. 80:1029-36(1985) に記載の方法がある。Schmiedlin-Ren et al., Biochem. Pharmacol. 46:905-918(1993)に記載されている培養細胞も使用できる。細胞中のCYP3A による代謝生成物を、高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いて測定できる。この方法を以下に示す。

#### 【0031】

##### 「CYP3A 機能のミクロゾーム検査及び生体内利用性の増加」

CYP3A 活性の検査のために、肝臓又は腸から調製したミクロゾームを使用する。Kronbach et al., Clin. Pharmacol. Ther. 43:630-5(1988)の記載通りの通常の方法で、肝臓からミクロゾームを調製できる。あるいは、Watkins et al., J. Clin. Invest. 80:1029-1037(1987) の方法で、腸からミクロゾームを調製できる。Bonk

ovsky et al., Gastroenterology 88:458-467 (1985) の記載通り、カルシウム沈殿法によっても、腸上皮細胞からマイクロゾームを調製できる。マイクロゾームと薬物とをインキュベーションして、経時的にその代謝物を測定する。更に、組織試料中の本酵素レベルを、放射性免疫検査又はウエスタンブロットによって測定できる。更に、生成代謝物をHPLCを用いて観察し、その保持時間に基づいて同定できる。Wrighton et al., Mol. Pharmacol. 28:312-321 (1985) 及び Nash, Biochem. J. 55:416-421 (1953) の記載通り、CYP3A の活性を、そのエリスロマイシンデメチラーゼ活性によるホルムアルデヒド生成の分光学的測定に基づいて、決定できる。

### 【0032】

「CYP3A 依存性薬物代謝の低下に関するプロピルガラートの特性」

薬物が通過する腸細胞内において、プロピルガラートはCYP3A と急速に結合し、それを阻害する。プロピルガラートが心臓に到達し、全身に供給されると、これは希釈され、そして肝臓を通過する。好ましくは、腸管内のプロピルガラート濃度は、腸のCYP3A 依存性代謝に対して効果を示すが、希釈されるために、その他の組織に対してより弱い活性を示す様に選択される。

### 【0033】

経口投与されるプロピルガラートの量として、薬物代謝におけるCYP3A 活性阻害の $K_i$ 又は見かけの $K_i$ の少なくとも0.1 倍の小腸管内濃度に至る量、あるいは、全身薬物濃度を増加させるために十分な量、のいずれか少ない方が選択される。あるいは、シトクロームP450 3A 酵素阻害剤の製剤中の使用量は、下記の種々の検査に基づいて計算される。例えば、その1つの検査では、0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)500  $\mu$ l 中、500  $\mu$ g のヒト肝臓マイクロゾーム、25  $\mu$ M ニフェジピン、及び1mM NADPH を含んでいる検査系において、ニフェジピンの酸化生成物への変換を測定する。この検査によって決定された変換速度を、好ましくは少なくとも10%、減少させる小腸管内濃度、又はそれよりも大きい小腸管内濃度を得る様に、最初の阻害剤濃度を選択する。この最初の投与量から、臨床試験の結果に基づいて、臨床薬剤中の阻害剤の実濃度を至適化できるが、前記検査は、実用上の投与量レベルを確立するために十分なものである。

### 【0034】

いずれにしても、本阻害剤の濃度を選択する最終目標は、投与する医薬化合物の生体内利用性を増加させることである。従って、本阻害剤の非存在下と存在下との経口生体利用性の差が少なくとも10%となる程度に、本阻害剤存在下の医薬化合物の全身濃度の経時的総和を、本阻害剤非存在下の場合と比較してより大きくすることが望まれる。投与量に対する全身利用性が100%である「完全な生体利用性」を達成することが、好ましい。

### 【0035】

#### 優れたプロピルガラート含有製剤の選別方法

要するに、一般的には、哺乳動物の腸におけるシトクロームP450酵素活性の阻害を測定する方法に基づいて、その活性レベルに応じて、プロピルガラート濃度を選別する種々の前記技術の全てが、哺乳動物中で薬剤の活性成分の生体内利用性を増加させるために最も有用な製剤を作成する方法として有用である。前記のいずれの検査でも（インビボでの直接的検査又は活性を推定する検査のいずれかに基づいて）、最良の使用量は、哺乳動物の腸内で、検査薬物の酵素的な破壊を最も抑制する量となる。シトクローム酵素活性の阻害を検査する場合、シトクロームP450 3A 群に属する酵素の阻害を検査することが好ましい。インビボ検査が好ましいが、検査値と腸での実活性との間に正の相関があるので、その他の検査方法、例えば、単離された腸細胞又は肝細胞、あるいは、問題とする哺乳動物の腸細胞又は肝細胞から調製したミクロゾーム、あるいは、その動物の腸から調製された組織試料又は膜分画におけるシトクロームP450活性の阻害検査も、この選別方法として依然有用である。腸及び肝臓のCYP3A 酵素は同一なので、これらの検査において、腸及び肝臓のいずれの系を使用してもよい(Kolars, J.C. et al., Identification of Rifampin-Induced P450III A4(CYP3A4) in Human Small Bowel Enterocytes, J.Clin. Investig. 90:1871-1878(1992))。

### 【0036】

#### プロピルガラートの同時投与及びその分配

##### 「プロピルガラートと薬物との同時投与」

本発明では、プロピルガラートと薬物との同時投与によって、全身性体液又は組織における薬物の生体内利用性が増加する。「同時投与」とは、同時の投与（

同じ時間にプロピルガラートと薬物とを投与する)と共に、腸管及び／又はその膜において少なくとも部分的に重複する時間域でプロピルガラートと薬物とが存在する限り、時間差のある投与(異なる時間にプロピルガラートと薬物とを投与する)も含んでいる。「全身性体液又は組織」とは、血液、血漿又は血清、及び薬物測定が可能な他の体液又は組織を指す。

### 【0037】

#### 「分配用担体及び方法」

同時投与では、同一の分配用担体も、又は異なる分配用担体も使用できる。プロピルガラートと薬物を、例えば、限定ではないが、徐放性基剤、徐放性被覆剤、随伴イオンを利用して投与することも、そして連続経口投与することもできる。あるいは、プロピルガラートと薬物を、別々に、放出の時間定数の異なる被覆剤によって調剤することもできる。プロピルガラートを、共有結合、又はイオン性若しくは極性引力によって、保護する薬剤に結合することもできる。

### 【0038】

#### プロピルガラートを有する製剤

本発明は、部分的に、プロピルガラートを含有する経口医薬製剤を調剤することに関わる。いくつかの実施態様では、このために、医薬化合物と、通常は医薬用担体と、そしてプロピルガラートとを混合する。この場合、プロピルガラートの量は、その医薬製剤を治療対象の動物に投与した場合、その中の化合物の全身濃度の経時総和(AUCとして測定する)が、化合物単独投与の場合に比べてより大きくなるために十分な量とする。一般に医薬用担体は、不活性な増量剤であり、活性成分を取り扱いやすくするために加えられ、そして当業界に周知の通り、通常の固体又は液体であってよい。明細書中に記した方法によって調製された医薬製剤も、本発明に含まれる。

### 【0039】

本発明を用いることで、現存する経口医薬製剤中の活性化合物の生体内利用率を増加させることもできる。本発明では、この様な場合、その活性成分をプロピルガラートと混合することによって、現存製剤を改変して、改変製剤を提供する。この場合、プロピルガラートの量は、改変製剤を投与した場合、その中の化合

物の全身濃度の経時総和(AUCとして測定する)が、既存製剤を投与した場合に比べてより大きくなるために十分な量とする。新しい製剤のために記された基準の全てが、既存製剤の改変に対しても適用される。この改変の利点として、改変製剤は、プロピルガラートと、既存製剤中に存在する全ての成分とを含むので、本発明の実施が簡単となる。しかし、生体利用性を増すために、その既存成分を除去することも可能である。従って、プロピルガラートと、既存製剤中に存在する全成分又はその一部とを含有する改変製剤も、本発明に含まれる。しかし本発明は、本明細書中に記した機構によって生体利用性を増加させる成分を(機構を知らずに)含有している既存の製剤を、仮にその様な製剤が存在しても、含むものではない。

#### 【0040】

伝統的な製剤を、プロピルガラートと組合せて使用できる。プロピルガラートの至適濃度を、プロピルガラートの投与量及び投与時点を変え、そして生体利用性を測定することから決定できる。一旦、ある薬物に関して、プロピルガラートの至適濃度又は薬物に対する比率を確定すれば、生体利用性の増加を確認するために、その製剤(プロピルガラート、薬物、場合によっては他の製剤成分を含む)を臨床的に検査する。徐放性又は持効性製剤の場合、生体利用性の測定開始から、その製剤を用いてプロピルガラートの至適濃度を確立することが好ましい。

#### 【0041】

プロピルガラートは、多種の異なる状況で、例えば医薬製剤の成分において、酸化防止剤として使用されてきた。その使用は、生理学的効果のためではなく、むしろ製剤中の物質の分解を防止するために限定されている。酸化防止剤としては、少量のプロピルガラートが使用され、従って、その様な使用は、本明細書及び特許請求項によって規定される本発明の範囲に迫る様なものではない。特に、本発明の好ましい製剤は、製剤の総重量(存在する場合にはカプセルも含む)に対して、少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも2重量%、更に好ましくは少なくとも5重量%のプロピルガラートを含有している。酸化防止剤としてのプロピルガラートは、多くの場合、保護又は防止する対象の物質の0.1%未満で用いられる。この様な%とは、活性成分が存在する製剤に対する%であり、摂取

後に医薬製剤が溶解又は懸濁される媒体中の濃度としての重量%又は容量%ではないことに注意する。更に、カプセル（硬カプセル又は軟ゲルカプセル）中でも、プロピルガラートを使用してよい。

#### 【0042】

ここまで、本発明を一般的に記載してきたが、以下の実施例を参照することで、より理解されるであろう。この実施例は、説明のためのものであり、特に言及していない場合、本発明を限定するものではない。

#### 【0043】

##### 『実施例』

##### プロピルガラートによる薬物分解の抑制

シトクロームP450の阻害を介した3つの代表薬物の代謝抑制に関して、種々の濃度で、プロピルガラートの活性を検査した。人間の肝臓からミクロゾームを調製し、そしてプロピルガラート又は既知のCYP3A 代謝活性阻害剤の存在下に、3つの薬物アミオダロン、ブスピロン又はニフェジピンの各々を、そのミクロゾームとインキュベーションした。プロピルガラート又は既知のCYP3A 阻害剤の存在下での代謝を、阻害剤を溶解するために用いた溶媒のみを加えたコントロールでの代謝と比較した。

#### 【0044】

人間の肝臓由来のミクロゾーム中で、下記の既知CYP3A 基質の代謝の抑制を検査した：アミオダロン(Fabre, G., et al., Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fraction, Drug Metab. Dispos., 21:978-985(1993); Triver, J. M., et al., Amiodarone N-deethylation in human liver microsomes: involvement of cytochrome P450 3A enzymes (first report), Life Sci., 52:PL91-96(1993))、ニフェジピン(Gonzales, F. J., et al., Human P450PCN1: sequence, chromosome localization, and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase, DNA, 2:79-86(1988))、及びブスピロン(Wacher, V. J., et al., Buspirone is metabolized by CYP3A but is not transported by P-glycoprotein, Pharm. Res., submitted)。

#### 【0045】

ミクロゾームを調製するために、1.15% 塩化カリウムで灌流した人間の肝臓切片を、1mM EDTA及び20mM BHTを含有する0.1mM Tris-acetate(pH7.4) 溶液中でホモジナイズした。そのホモジナイズ液から、標準的な分別遠心法(Guengerich, Analysis and characterization of enzymes in Principles and Methods of Toxicology, A.W.Hayes(ed.), Raven Press, New York, pp.777-814(1989)) によってミクロゾーム沈殿を分画し、そして20%(w/v)グリセロール含有の0.1mM Tris-acetate(pH7.4) 溶液中で $-80^{\circ}\text{C}$ にて保存した。代謝実験でインキュベーションするために、このミクロゾームを100mM リン酸カリウム緩衝液(pH7.4) 中に希釈した。このミクロゾーム中のタンパク質とCYP の含有量を、各々、Bradfordの方法(Bradford, M.M., A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principles of protein-dye binding, Anal. Biochem. 72:248-254(1976))、及びOmura and Satoの方法(Omura, T. et al., The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes II. Solubilization, purification and properties, J. Biol. Chem. 239:2370-2378(1964)) で測定した。

#### 【0046】

アミオダロン、ブスピロン及びニフェジピンを、各々、 $100\ \mu\text{M}$ 、 $25\ \mu\text{M}$  及び  $25\ \mu\text{M}$  の濃度で用いた。これらの薬物に対して、25, 50及び $100\ \mu\text{M}$  の濃度のプロピルガラートを検査した。その他のCYP3A 阻害剤を、周知の阻害濃度で、すなわちケトコナゾール $1\ \mu\text{M}$ 、シクロスポリン $25\ \mu\text{M}$ 、並びにジルチアゼム、エリスロマイシン及びベラパミル各  $100\ \mu\text{M}$  を用いた。

#### 【0047】

薬物と、場合によって阻害剤とを、1nmol CYP/mlの濃度のミクロゾームと共に、1mM ジエチレントリアミンペンタ酢酸(DETAPAC) 存在下で、100mM リン酸緩衝液(pH7.4) 中で、5分間、 $37^{\circ}\text{C}$ で予めインキュベーションした。インキュベーション後、1mM NADPH(還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)を加えて、代謝反応を開始した。反応開始から1、2及び3分目で試料を採取し、HPLCで分析した。基質の消失及び／又は代謝物の生成を、標準曲線と比較して定量した。

## 【0048】

この結果を以下の表1に示す。代謝速度(nmol/ml/min)を、3回の測定値から平均値±標準偏差として示す。更に表1では、各薬物毎に、その代謝速度を、コントロールとの比率%として示す。その数値を括弧内に示す。

## 【0049】

【表1】

表1：人間の肝臓のミクロソーム中でのCYP3A 依存性代謝のプロピルガラートによる阻害

阻害剤	$\mu\text{M}$	代謝速度	平均値±標準偏差 (%コントロール)	
		アミオダロン <sup>a</sup>	ブスピロン <sup>b</sup>	ニフェジピン <sup>c</sup>
コントロール		1.92±0.08(100)	5.37±0.56(100)	4.36±0.17(100)
プロピルガラート	25	0.94±0.02(49)	3.49±0.49(65)	3.57±0.29(82)
	50	0.55±0.02(28)	2.25±0.25(42)	2.35±0.10(54)
	100	0.32±0.03(17)	1.55±0.23(29)	1.43±0.04(33)
ケトコナゾール	1	0.79±0.004(4)	1.47±0.39(28)	0.48±0.06(11)
シクロスポリン	25	0.32±0.03(17)	2.21±0.38(41)	1.05±0.02(24)
ジルチアゼム	100	1.06±0.02(55)	2.80±0.18(52)	3.74±0.16(86)
エリスロマイシン	100	0.84±0.07(44)	3.59±0.46(67)	2.67±0.11(61)
ベラパミル	100	0.81±0.04(42)	2.34±0.46(44)	3.00±0.05(69)

a: N-デスエチルアミオダロン代謝産物の生成(nmol/ml/min)

b: ブスピロンの消失(nmol/ml/min)

c: ニフェジピンの酸化産物2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジメチルエステルの生成(nmol/ml/min)

## 【0050】

前記証明の通り、プロピルガラートは、検査した全ての濃度で、各薬物に対してCYP3A 依存性代謝の阻害剤として作用した。プロピルガラート濃度の増加に連れて、その代謝阻害もより大きくなった。また、プロピルガラートは、他の既知のCYP3A 阻害剤に比べても勝るとも劣らない。特に、プロピルガラートは、確立



したCYP3A 阻害剤であるジルチアゼム、エリスロマイシン及びベラパミルに比べて、より高い薬物代謝阻害活性を示した。このことから、医薬化合物と共にプロピルガラートと同時に投与することによって、その化合物の生体利用性を増加させるために、プロピルガラートを使用できることが証明される。

#### 【0051】

本明細書中に記載した全ての文献及び特許出願を、本明細書に組み込む。本発明は十分に説明されており、当業者は、特許請求の範囲内で、本発明を改変及び改修できるであろう。

## 【手続補正書】

【提出日】平成12年3月16日(2000. 3. 16)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

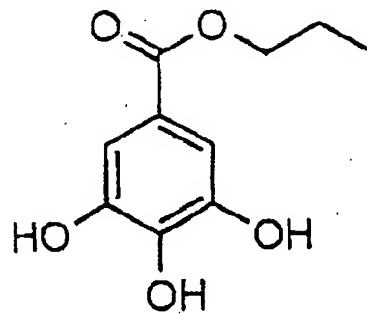
【補正内容】

【0012】

プロピルガラート

プロピルガラート(3, 4, 5-トリヒドロキシ安息香酸のn-プロピルエステル)の構造を以下に示す。

【化1】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 98/18444	
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K47/14	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
Y	YANG, CHUNG S. ET AL: "Inhibition of hepatic mixed function oxidase activity by propyl gallate" BIOCHEM. PHARMACOL. (1974), 23(22), 3129-38 CODEN: BCPCA6, XP002085333 see page 3136, line 1923
Y	KEDDERIS G L ET AL: "N-Demethylation reactions catalyzed by chloroperoxidase." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, (1980 NOV 10) 255 (21) 10174-82. JOURNAL CODE: HIV. ISSN: 0021-9258., XP002085334 United States see abstract
--- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 23 November 1998	Date of mailing of the international search report 08/12/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Herrera, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 98/18444

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
Y	KEDDERIS, G. L. ET AL: "Characterization of the N-demethylation reactions catalyzed by chloroperoxidase" MICROSOMES, DRUG OXID., CHEM. CARCINOGEN., INT. SYMP. MICROSOMES DRUG OXID., 4TH (1980), MEETING DATE 1979, VOLUME 1, 351-4. EDITOR(S): COON, MINOR JESSER: CONNEY, ALLAN H.; ESTABROOK, RONALD W. PUBLISHER: ACADEMIC, NEW YORK, N. Y. CODEN: 43VMAC, XP002085335 see page 363, line 6-12	1-25
Y	US 5 567 592 A (BENET LESLIE ET AL) 22 October 1996 cited in the application see column 11, line 63 - column 12, line 19	1-25
X	EP 0 314 384 A (RAYCHEM CORP) 3 May 1989 see page 3, line 2-3 see page 3, line 45 - page 4, line 31; example 1	14-25
X	EP 0 184 942 A (ORTHO PHARMA CORP) 18 June 1986 see page 12; example 5 see claims 1,3	14-25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/US 98/18444

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5567592 A	22-10-1996	AU 1562995 A	21-08-1995
		CA 2177175 A	10-08-1995
		EP 0742722 A	20-11-1996
		JP 9508623 T	02-09-1997
		WO 9520980 A	10-08-1995
EP 0314384 A	03-05-1989	US 4843131 A	27-06-1989
		US 4912181 A	27-03-1990
		CA 1334039 A	17-01-1995
		DE 3887631 D	17-03-1994
		DE 3887631 T	25-08-1994
		ES 2050709 T	01-06-1994
		JP 1245009 A	29-09-1990
EP 0184942 A	18-06-1986	AU 583568 B	04-05-1989
		AU 5122685 A	17-07-1986
		CA 1282326 A	02-04-1991
		DK 581185 A	15-06-1986
		GR 852997 A	16-04-1986
		JP 61145114 A	02-07-1986

---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA42 AA53 BB01 CC01 DD45N  
FF34  
4C086 AA01 BA06 BC17 BC22 BC42  
BC50 GA08 MA52 NA05 ZA18

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年2月16日(2006.2.16)

【公表番号】特表2001-514234(P2001-514234A)

【公表日】平成13年9月11日(2001.9.11)

【出願番号】特願2000-508391(P2000-508391)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/506

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月1日(2005.9.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 経口投与される医薬化合物の生体内利用性を増加させるための医薬製剤であって、該医薬化合物及びプロピルガラートを含み、該化合物及びプロピルガラートが該化合物による治療を必要とする哺乳動物に同時投与され、その際に、プロピルガラート存在下での該化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での該化合物の生体内利用性よりも大きくなるために十分な量のプロピルガラートが用いられる、前記製剤。

【請求項2】 前記プロピルガラートを、前記医薬化合物1単位に対して0.01～100単位の範囲で同時投与する、請求項1の製剤。

【請求項3】 前記プロピルガラートを、前記医薬化合物1単位に対して0.1～10単位の範囲で同時投与する、請求項2の製剤。

【請求項4】 前記プロピルガラートを、前記医薬化合物1単位に対して0.5～2単位の範囲で同時投与する、請求項3の製剤。

【請求項5】 前記医薬化合物が疎水性である、請求項1の製剤。

【請求項6】 哺乳動物の腸管内のプロピルガラート濃度が、該化合物に対するCYP3A活性阻害における $K_i$ 又は見かけの $K_i$ の少なくとも0.1倍となるために十分な量のプロピルガラートを用いる、請求項1の製剤。

【請求項7】 プロピルガラート非存在下と存在下との経口生体利用性の差が少なくとも10%となる程度で、プロピルガラート存在下での該化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での該化合物の生体内利用性よりも大きくなる、請求項1の製剤。

【請求項8】 プロピルガラート非存在下と存在下との経口生体利用性の差が少なくとも50%となる程度で、プロピルガラート存在下での該化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での該化合物の生体内利用性よりも大きくなる、請求項7の製剤。

【請求項9】 プロピルガラート非存在下と存在下との経口生体利用性の差が少なくとも75%となる程度で、プロピルガラート存在下での該化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での該化合物の生体内利用性よりも大きくなる、請求項8の製剤。

【請求項10】 プロピルガラートと該化合物とが、プロピルガラート：化合物＝1：1の比率で存在する場合に、そのプロピルガラートによって少なくとも20%の阻害に至る、請求項1の製剤。

【請求項11】 前記医薬化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラシクリン、抗生剤、抗エストロゲン、ベンズアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンズアゼピン、ジギタリス、グリコシド、ジヒドロピリジン、エピホドフィロトキシシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インドジャボクアルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニルウレア、タキソール、トリアゾール、トロパン、又はビンカアルカロイドを含んで成る、請求項1の製剤。

【請求項12】 前記プロピルガラートが、前記医薬化合物の対イオンとして存在する、請求項1の製剤。

【請求項13】 前記プロピルガラートが、前記医薬化合物と共有結合している、請求項1の製剤。

【請求項14】 経口医薬製剤の調製方法であって、医薬化合物、医薬用担体、及びプロピルガラートを混合することを含んで成り、その際に、該医薬製剤を哺乳動物に経口投与した場合、プロピルガラート存在下での該医薬化合物の生体内利用性が、プロピルガラート非存在下での該医薬化合物の生体内利用性よりも大きくなるために十分な量のプロピルガラートを用いる方法。

【請求項15】 哺乳動物の腸管内のプロピルガラート濃度が、該化合物に対するCY P3A 活性阻害における $K_i$ 又は見かけの $K_i$ の少なくとも0.1 倍となるために十分な量のプロピルガラートを用いる、請求項14の方法。

【請求項16】 前記医薬製剤の総重量に対して、プロピルガラートが少なくとも1重量%となるために十分な量のプロピルガラートを用いる、請求項14の方法。

【請求項17】 前記プロピルガラートが、前記医薬化合物の対イオンとして存在する、請求項14の方法。

【請求項18】 前記プロピルガラートが、前記医薬化合物と共有結合している、請求項14の方法。

【請求項19】 前記医薬化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラシクリン、抗生剤、抗エストロゲン、ベンズアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンズアゼピン、ジギタリス、グリコシド、ジヒドロピリジン、エピホドフィロトキシシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インドジャボクアルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニルウレア、タキソール、トリアゾール、トロパン、又はビンカアルカロイドを含んで成る、請求項14の方法。

【請求項20】 請求項14の方法で調製された医薬製剤。

【請求項21】 前記医薬製剤の総重量に対して、プロピルガラートが少なくとも1重量%となるために十分な量のプロピルガラートが存在する、請求項20の製剤。

【請求項22】 現存する経口医薬製剤中の活性化合物の生体内利用性を増加させるための経口医薬製剤の調製方法であって、



該活性化合物をプロピルガラートと混合することによって現存製剤を改変して、改変製剤を調製することを含んで成り、その際に、改変製剤を投与した場合の該活性化合物の生体内利用性が、現存製剤を投与した場合の該活性化合物の生体内利用性よりも大きくなるために十分な量のプロピルガラートを用いる方法。

【請求項 2 3】 前記改変製剤が、プロピルガラートと、前記現存製剤中に存在する全成分とを含む、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 4】 前記改変製剤が、プロピルガラートと、前記現存製剤中に存在する全成分又は部分成分とを含む、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 5】 請求項 2 2 の方法で調製された改変医薬製剤。